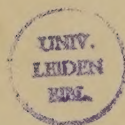


3111

**Ergebnisse einer interdisziplinären Studie bei
primär inoperablen Plattenepithelkarzinomen der
Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx
im T3- und T4-Stadium**

MICHAEL ROHRMEIER

Gess
München
1986



AUS DER HNO-KLINIK (CHEFARZT PROF. DR. MED. R. LANGNICKEL) UND DER
II. MEDIZINISCHEN KLINIK (CHEFARZT PROF. DR. MED. P. HILPERT) DES
ELISABETH-KRANKENHAUSES STRAUBING

ERGEBNISSE EINER INTERDISZIPLINÄREN STUDIE BEI
PRIMÄR INOPERABLEN PLATTENEPITHELKARZINOMEN DER
MUNDHÖHLE, DES OROPHARYNX UND DES HYPOPHARYNX
IM T₃- UND T₄-STADIUM

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von
Michael Rohrmeier
aus
Straubing
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Langnickel

Prof. Dr. med. P. Hilpert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Wilmanns

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.1986

Mein Dank gilt besonders

Herrn Prof. Dr. med. P. HILPERT für die Über-
lassung des Themas, für seine unermüdliche
Hilfe und Kritik,

Herrn Prof. Dr. med. R. LANGNICKEL für die
gebotene Arbeitsmöglichkeit, seine stete Hilfe
und seine kritischen Bemerkungen, die diese
Arbeit erst ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1</u> <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1 Einführung	1
1.2 Chemotherapie als Primärschritt	2
<u>2</u> <u>KRANKENGUT UND METHODIK</u>	4
2.1 Patientenauswahl	4
2.2 Primäre Chemotherapie	7
2.3 Operation und Strahlentherapie	8
2.4 Beurteilungskriterien	9
2.5 Patienteninformation	10
<u>3</u> <u>ERGEBNISSE</u>	11
3.1 Histologische Klassifikation der Platten- epithelkarzinome	11
3.2 Tumorstadien-Einteilung	12
3.3 Lokalisation des Primärtumors	13
3.4 Aufgetretene Nebenwirkungen bei der Durch- führung der antineoplastischen Chemotherapie	13
3.5 Remissionsgrad nach primärer Chemotherapie	14
3.6 Ergebnisse der Tumorchirurgie	16
3.7 Remissionen nach der Strahlentherapie	18
3.8 Überlebenszeiten	19
3.9 Auswertung der zum Studienende Über- lebenden	20
3.10 Ergebnisse der Tumor-Nachsorge	22
<u>4</u> <u>DISKUSSION</u>	23
<u>5</u> <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	28
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	30

Liste der im Text verwendeten Abkürzungen

B	Bleomycin
CABO*	Cisplatin-Methotrexat-Bleomycin-Vincristin-Kombination
CR	complete remission
CT	Computertomographie
DDP	Cis-diamminedichloroplatin (II)
EORTC	European Organisation for Research on Treatment of Cancer
MR	minor response
MTX	Methotrexat
NC	no change
PR	partial remission
RT	Radiotherapie
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
VLB	Vinblastin

* A in dieser Zusammenstellung für
Methotrexat (Amethopterin)
O in dieser Zusammenstellung für
Vincristin (Oncovin)

1 E I N L E I T U N G

1.1 Einführung

Bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sind chirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen sowie deren Kombination seit langem bewährte Therapieformen. Obwohl die Tumoren in vielen Fällen aufgrund ihrer Lokalisation gut erkennbar sind, kommen die Patienten häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium zur Diagnostik und Behandlung. Eigene Erfahrungen sowie Literaturhinweise (23, 43, 49) zeigen auf, daß Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx sowie des Hypopharynx gehäuft bei Menschen mittleren Lebensalters mit schlechter oder fehlender Mundhygiene, sowie oft exzessivem Nikotin- und Alkoholabusus auftreten. Daher ist es nicht verwunderlich, daß Patienten mit den genannten Tumoren erst in einem relativ fortgeschrittenen Tumorstadium einen Arzt aufsuchen.

Zwei Drittel der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium (Stadium III und IV) oder eine regionale Ausbreitung, sodaß in einer Reihe von Fällen eine kurative Behandlung durch Operation und/oder Bestrahlung nicht mehr möglich ist (4, 42).

Auch der Sitz des Primärtumors beeinflusst die Prognose ganz wesentlich. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle liegt die 5-Jahres-Überlebensrate beim Zungenkörperkarzinom im Stadium III und IV unter 20% (44), beim Mundbodenkarzinom im Stadium III und IV unter 10% (44). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx liegt die 5-Jahres-Überlebensrate beim Tonsillenkarzinom im Stadium III und IV unter 30% (36), beim Zungengrundmalignom im Stadium III und IV unter 10% (44). Bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen werden im Sta-

dium III und IV unabhängig von der durchgeführten Therapie Werte von 5-Jahres-Überlebensraten von höchstens 10% erreicht (26).

Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit malignen Kopf- und Halstumoren der Stadien III und IV werden im Schrifttum (8, 10, 12, 42, 44) mit 10 bis 30% angegeben. Es ist bei den fortgeschrittenen Tumorstadien mit einer Rezidivrate von etwa 80% zu rechnen (19), wobei das rezidivfreie Intervall mit etwa 8 Monaten angegeben wird (7,11).

1.2 Chemotherapie als Primärschritt

Bei der Behandlung von weit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sind die Ergebnisse augenblicklich durch operative Maßnahmen und durch Strahlentherapie nicht wesentlich zu verbessern (17, 42, 45). Die Erfahrungen mit der Durchführung rekonstruktiver Pharynxplastiken mit frei transplantierte durch Mikroanastomosen gestielter Darmschleimhaut sind noch gering und ihren Ergebnissen noch bescheiden, zumal dieser risikobehaftete Eingriff ein deutlich vorgeschädigtes Patientengut trifft (27). Auch neue Techniken auf dem Gebiet der Strahlentherapie, wie die Neutronentherapie, haben die in sie gesetzten Erwartungen bis jetzt nicht erfüllt (40, 41).

Eine Verbesserung der Überlebensraten wird bei den weit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx sowie des Hypopharynx derzeit von Fortschritten der Chemotherapie erwartet. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, daß die zytostatische Therapie den besten Erfolg bringt, wenn sie primär eingesetzt wird (3, 8, 10, 14, 25, 33, 34, 35). Viele Jahre hindurch waren die chemotherapeutischen Behandlungsversuche meist auf chirurgisch und/oder radiotherapeutisch "ausbehandelte" Fälle beschränkt (9, 15, 16, 18, 38, 48,

53). Die erreichten palliativen Behandlungsergebnisse blieben nicht nur in der Mono- sondern auch in der Kombinationstherapie bescheiden. Die in den Stadien III und IV in 30 bis 50% der Fälle beobachteten Remissionen waren gewöhnlich inkomplett und von kurzer Dauer (im Mittel drei bis vier Monate), die Überlebenszeit betrug meist nicht über sechs Monate (6, 8). Die Gründe für die schlechteren Ergebnisse liegen hierbei vorwiegend in der reduzierten Blutgefäßversorgung und der operationsbedingten Fibrosierung der Tumorregion, der dadurch bedingten Gewebshypoxie im Tumor, aber auch in der niedrigen Wachstumsfraktion vorbehandelter Tumoren (4, 5, 52).

Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren an vielen Kliniken damit begonnen, bei weit fortgeschrittenen, inoperablen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx die Chemotherapie schon vor der Operation und der Bestrahlung einzusetzen (39, 46, 55). Dabei wird die Chemotherapie als ein Primärschritt einer Kurativtherapie bei noch nicht behandelten Plattenepithelkarzinomen eingesetzt (51).

Es gibt dabei mehrere Möglichkeiten der Applikation der Chemotherapeutika. Bei der intraarteriellen Verabreichung über eine direkte Zuführung in die arterielle Strombahn regional begrenzter Tumoren soll eine Konzentrationserhöhung im Tumorgebiet erzielt werden (24, 28, 56). Wegen auftretender Komplikationen, insbesondere Nekrosen und Hemiplegien, sowie auch technischer Probleme mit der richtigen Platzierung und Fixierung des Katheters, sowie keiner eindeutigen Überlegenheit gegenüber der einfacher zu applizierenden systemischen Therapie hat sich die intraarterielle Therapie nicht durchgesetzt (29, 37, 42). Die systemische Therapie wird meistens als Kombinationstherapie eingesetzt.

Im Rahmen einer Therapiestudie (13) wurde versucht, die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen, inoperablen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx durch primären Einsatz einer systemischen chemotherapeutischen Kombinationstherapie in ein chirurgisch-radiologisches Behandlungskonzept zu verbessern. Durch die primär anti-neoplastische Chemotherapie wird eine komplette Remission als vollständige Rückbildung aller Tumorparameter oder wenigstens eine partielle Remission mit einer Tumorrückbildung um mehr als 50% angestrebt, um dann den Tumor operativ oder zumindest strahlentherapeutisch angehen zu können.

2 K R A N K E N G U T U N D M E T H O D I K

2.1 Patientenauswahl

Insgesamt kamen von Dezember 1980 bis Mai 1984 - ein Zeitraum von nur 3 1/2 Jahren - 95 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx zur Behandlung, wobei nach Einteilung nach dem TNM-System sich die aus Tabelle 1 zu ersehende Klassifizierung ergab.

Von diesen 95 Patienten konnten 62 einer Operation mit Resektion des Primärtumors, Entfernung des regionären Lymphabflusses (radikale oder funktionelle Neck dissection) zugeführt werden mit anschließender Nachbestrahlung. Von einer Nachbestrahlung haben wir in den Fällen abgesehen, bei denen die Resektion des Primärtumors weit im Gesunden erfolgte, regionäre Metastasen nicht nachweisbar waren und sich im Bereich des Primärtumors keine Lymphangiosis carcinomatosa zeigte. 33 Patienten waren primär inoperabel. 7 dieser Patienten wurden einer primären Strahlentherapie zugeführt (Karnofsky-Index unter 7 oder Kreatininwert nicht im Normbereich).

26 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Stadium III und IV wurden primär antineoplastisch chemotherapiert. Diese 26 Patienten stammten sämtlich aus Niederbayern und der Oberpfalz. Schwerpunkte der Herkunft der Patienten waren der Bayerische Wald sowie der Raum nördlich von Regensburg. Es handelte sich ausschließlich um Patienten mit weit fortgeschrittenen, histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx sowie des Hypopharynx, bei denen bei strenger Indikationsstellung aufgrund des massiven Lokalbefundes ein operativer Eingriff in kurativer Absicht aussichtslos erschien. Sämtliche Tumoren waren dem Stadium III oder IV zuzuordnen.

Tumorstadium		Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx
Stadium I	$T_1 N_0 M_0$	2	1	-
Stadium II	$T_2 N_0 M_0$	5	-	2
Stadium III	$T_{1-2} N_1 M_0$	1	1	1
	$T_3 N_0 M_0$	2	8	1
	$T_3 N_1 M_0$	11	11	6
Stadium IV	$T_3 N_2 M_0$	2	-	-
	$T_3 N_3 M_0$	1	4	5
	$T_4 N_0 M_0$	1	7	1
	$T_4 N_1 M_0$	2	3	3
	$T_4 N_2 M_0$	-	2	-
	$T_4 N_3 M_0$	5	4	3
Gesamt: $T_{1-4} N_{0-3} M_0$		32	41	22

Tab. 1 TNM-Einteilung sämtlicher Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx (Dez. 80-Mai 84)

Bei den 26 inoperablen Tumoren handelte es sich ausnahmslos um bisher nicht therapeutisch angegangene Tumoren. Keiner der Tumoren war voroperiert worden, keiner war vorher chemotherapeutisch oder strahlentherapeutisch angegangen worden. Auch Rezidivtumoren fanden keinen Eingang in die Studie.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Therapiebeginn betrug 51,3 Jahre. 23 Patienten waren männlich, 3 weiblich. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der 26 in die Studie aufgenommenen Patienten zeigt die Abbildung 1.



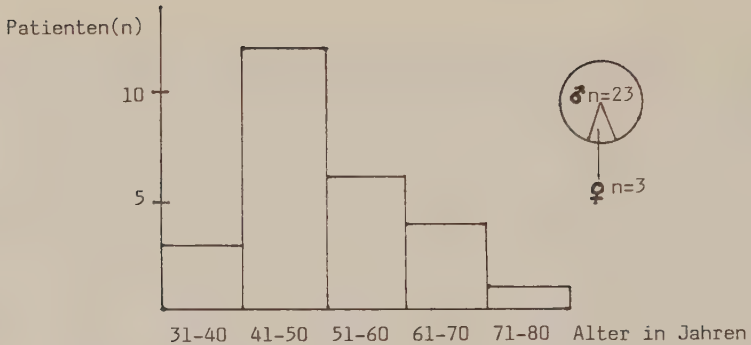


Abb. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung bei 26 Patienten mit Mundhöhlen-, Oro- und Hypopharynxkarzinomen

Eine weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Karnofsky-Index (22) von sieben oder höher. Der Karnofsky-Index dient als Maßstab des Allgemeinbefindens. Eine Indexziffer sieben bedeutet z. B., daß sich der Patient selbst versorgen kann, eine körperliche Belastung allerdings nicht möglich ist. Die Verteilung des Karnofsky-Index der 26 in die Studie aufgenommenen Patienten zeigt die Abbildung 2.

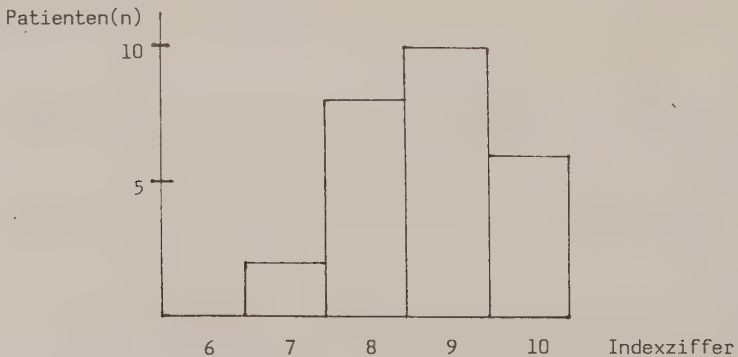


Abb. 2 Verteilung der Karnofsky-Indexziffern bei 26 Patienten mit Mundhöhlen-, Oro- und Hypopharynxkarzinomen

Weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine normale Nierenfunktion mit Kreatininwerten im Normbereich, eine Mindestleukozytenzahl von 4000/ μ l sowie eine Thrombozytenzahl von mindestens 120 000/ μ l. Für SGOT und SGPT wurden Werte unter 100 gefordert.

2.2 Primäre Chemotherapie

Die Therapie wurde in jedem Fall mit einem Chemotherapiestoß eingeleitet. Die zum Einsatz gelangten Therapieschemata zeigt die Tabelle 2.

Methotrexat, Vindesine (n=1)

Methotrexat 50 mg Tag 1,6

Vindesine 5 mg Tag 2,7

Wiederholung 25. Tag

MTX, B, DDP-Schema (n=20) (20,48)

Methotrexat (MTX) 40 mg/m² Tag 1,15

Bleomycin (B) 10 mg Tag 1,8,15

Cisplatin (DDP) 50 mg/m² Tag 4

Wiederholung in dreiwöchigem Abstand

CABO-Schema (n=5) (4, 35)

MTX, B, DDP-Schema wie oben

+ Vincristin 2 mg Tag 1,8,15

Wiederholung in dreiwöchigem Abstand

Tab. 2 Bei der Studie zum Einsatz gekommene Therapieschemata

Der erste von uns behandelte Patient erhielt eine Kombination von Methotrexat und Vindesine. Es wurden 2 Therapiestoße verabreicht. 20 Patienten wurden mit dem von Kaplan und Vogl (20, 48) angegebenen MTX, B, DDP-Schema behandelt.

Der Therapiezyklus wurde zweimal wiederholt, drei Patienten erhielten vier Therapiezyklen. Das CABO-Schema, das von anderen Onkologen im Rahmen einer EORTC-Studie getestet wurde (4, 5, 35), kam bei fünf Patienten zum Einsatz, wobei es bei vier Patienten zweimal wiederholt wurde. Die Verabreichung von Cisplatin erfolgte unter forcierter Diurese und Kaliumsubstitution.

2.3 Operation und Strahlentherapie

Eines der Ziele der primär antineoplastischen Chemotherapie war, den Primärtumor sowie die befallenen Lymphknoten in einen operablen Zustand zu bringen. Die radikale Operation in den ursprünglichen Tumorgrenzen wurde bei Befall regionärer Lymphknoten mit einer radikalen Neck dissection verbunden. Waren klinisch oder computertomographisch keine malignitätsverdächtigen Halslymphknoten feststellbar, so wurde die funktionelle Neck dissection auf der Tumorseite mit Schonung des Musculus sternocleidomastoideus und der Vena jugularis interna durchgeführt. Ein operatives Vorgehen erfolgte jedoch nur in den Fällen, bei denen die Aussicht bestand, den Tumor in sano zu entfernen.

Nach Abschluß der antineoplastischen Chemotherapie sowie gegebenenfalls der Wundheilung nach einem operativen Eingriff wurde in jedem Fall die Strahlentherapie angestrebt. Die Bestrahlungsplanung und -durchführung erfolgte an der Radiologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Passau (Chefarzt Prof. Dr. med. A. Breit). Die Bestrahlungsplanung erfolgte computertomographisch. Mit diesen Querschnittsbildern lassen sich Tumor- und Zielvolumen und auch die sensiblen Organe in ihrer Lokalisation zueinander optimal abgrenzen. Mit einem dreidimensionalen Strichlasersystem wird erreicht, daß die Patientenlage am CT-Gerät und auf dem Bestrahlungstisch identisch ist (45).

Die Bestrahlung erfolgte am Kobalt 60 Gammatron mit einer Herddosis von 55 Gy bis 75 Gy unter Einschluß der regionalen Lymphabflußgebiete. Die Dosis wurde in Fraktionen zu wöchentlich 5 x 2 Gy appliziert. In den meisten Fällen wurden im Mundboden- Pharynxbereich opponierende Felder mit Ausblendung des Halsmarks und daran anschließend ein ventrales Feld für beide Supraclavicularregionen und caudale Halslymphknoten mit Abschirmung der Medianstrukturen gewählt. Umschriebene Tumorreste wurden kleinräumig mit schnellen Elektronen auf eine höhere Dosis gebracht.

2.4 Beurteilungskriterien

Bei jedem Patienten wurde nach stationärer Aufnahme in die HNO-Klinik des Elisabeth-Krankenhauses eine umfangreiche endoskopische Diagnostik durchgeführt. Der Operateur legte die exakte Ausdehnung des Tumors fest, zeichnete den Befund in einen Tumorerfassungsbogen ein, entnahm die Gewebeproben zur histologischen Diagnosesicherung und legte das therapeutische Vorgehen fest. Sämtliche nachfolgenden Tumoren, die in diese Studie aufgenommen wurden, wurden bei Anlegen eines strengen Klassifizierungsmaßstabes als inoperabel eingestuft. An der II. Medizinischen Klinik des Elisabeth-Krankenhauses erfolgte die Durchführung der Chemotherapie. Nach jedem Therapiezyklus erfolgte durch den HNO-Arzt die Beurteilung und Dokumentation des Therapieeffektes. Internist, HNO-Arzt und Strahlentherapeut entschieden dann gemeinsam über die Fortführung der Therapie, über Abbruch oder Indikation zur Operation oder Strahlenbehandlung.

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges (54) wurde eine komplette Remission (CR) als vollständige Rückbildung aller Tumorparameter, eine partielle Remission (PR) als Rückbildung um mehr als 50% und eine Rückbildung um weniger

als 50% des Ausgangsbefundes als minor response (MR) definiert. Als unveränderter Zustand (NC) wurde eingestuft, wenn sich die Tumorgroße unter der zytostatischen Therapie oder der Strahlentherapie nicht veränderte. Unter Progression wurde eine Zunahme des Primärtumors oder seiner Metastasen gegenüber der vorhergehenden Befundung eingestuft.

Es wird allerdings eingeräumt, daß der Therapieeffekt aufgrund teilweise schlecht einsehbarer Verhältnisse (z. B. Kieferklemme bei Tumordinfiltration in die Flügelgaumengrube) zwischen den einzelnen Zytostatikazyklen gelegentlich schwer zu beurteilen war. Nach Abschluß der Zytostatikatherapie wurde in jedem Fall eine Endoskopie des oberen Aerodigestivtrakts mit tiefen Probeexzisionen aus dem Gebiet des ursprünglichen Primärtumors durchgeführt, um einen Residualtumor auszuschließen und gegebenenfalls eine noch mögliche Operabilität festzulegen. Dabei wurden für die Festlegung der Operabilität des Tumors die gleichen Kriterien angewandt wie zu dem Zeitpunkt, als der Patient erstmals stationär wegen seines fortgeschrittenen, unbehandelten Tumors aufgenommen wurde.

Unmittelbar nach Abschluß der Strahlentherapie erfolgte eine erneute Beurteilung durch den HNO-Arzt, vier bis sechs Wochen später eine endoskopische Abklärung mit erneuten Probeexzisionen. Die Beurteilungskriterien für den Therapieerfolg waren ebenso, wie sie nach Abschluß der Chemotherapie zur Anwendung gebracht wurden.

2.5 Patienteninformation .

Die Patienten wurden vor Beginn der Chemotherapie darüber aufgeklärt, daß aufgrund der fortgeschrittenen Tumorausdehnung ein primäres operatives Vorgehen nicht mehr möglich sei. Über die möglichen Nebenwirkungen der Chemotherapie wurde von internistischer Seite hingewiesen.

3 E R G E B N I S S E

3.1 Histologische Klassifikation der Plattenepithelkarzinome

Bei allen Patienten wurden prätherapeutisch im Rahmen eines endoskopischen Eingriffes eine oder mehrere Probeexzisionen entnommen und histologisch untersucht. Die Anfertigung der histologischen Befunde erfolgte durch die beiden Pathologen, Dr. Bussler und Dr. Mohren, Chefärzte am Kreis-krankenhaus in Deggendorf. Es handelte sich ausnahmslos um Plattenepithelkarzinome unterschiedlichen Differenzierungs- und Verhornungsgrades.

Bei 21 Patienten wurde ein mäßiggradig differenziertes und bei 5 Patienten ein wenig differenziertes Plattenepithelkarzinom gefunden (Tab. 3).

mäßiggradig differenziert, deutlich verhornend	(n= 4)
mäßiggradig differenziert, mäßig bis gering verhornend	(n=13)
mäßiggradig differenziert, nicht verhornend	(n= 4)
wenig differenziert, abortiv verhornend	(n= 1)
wenig differenziert, nicht verhornend	(n= 4)

Tab. 3 Histologische Klassifikation der Plattenepithelkarzinome

Bei einem Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom (T_3 -Stadium) zeigte sich ein isoliertes Zweitkarzinom von gleicher Differenzierungs- und Verhornungstendenz im Bereich des Mundbodens (zusätzlicher T_1 -Tumor).

3.2 Tumorstadien-Einteilung

Die Beschreibung der Tumorausbreitung erfolgte mit Hilfe des TNM-Systems in der derzeit gültigen Fassung als Klassifikationsschema (44, 47). Es wurde wie bereits erwähnt, die lokale, lokoregionale und Fernausbreitung des Tumors bestimmt. Tabelle 4 zeigt die Tumorstadien-Einteilung der Patienten, welche einer primären antineoplastischen Chemotherapie unterzogen wurden.

$T_2 N_1$	M_0	=	1 Patient
$T_3 N_{0-2}$	M_0	=	7 Patienten
$T_3 N_3$	M_0	=	5 Patienten
$T_4 N_{0-2}$	M_0	=	7 Patienten
$T_4 N_3$	M_0	=	6 Patienten

Gesamt	$T_{2-4} N_{0-3} M_0$	=	26 Patienten
--------	-----------------------	---	--------------

Tab. 4 TNM-Klassifikation der Patienten mit primärer antineoplastischer Chemotherapie

Es handelte sich um einen T_2 -Tumor, 12 T_3 -Tumoren und 13 T_4 -Tumoren. In 11 Fällen fanden sich fixierte Lymphknoten (N_3).

7 Patienten waren dem klinischen Stadium III und 19 Patienten dem klinischen Stadium IV zuzuordnen (47).

3.3 Lokalisation des Primärtumors

In die Studie wurden nur Patienten mit inoperablen Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx aufgenommen. Bei 15 Patienten befand sich der Primärtumor im Bereich des Oropharynx, bei 6 Patienten im Hypopharynx und bei 5 Patienten im Bereich der Mundhöhle (Tabelle 5).

	Hypopharynx	= 6 Patienten
	Mundhöhle	= 5 Patienten
	Oropharynx	= 15 Patienten
davon:	Tonsille (n=8)	
	Zungengrund (n=5)	
	Gaumen (n=2)	
	Gesamt	= 26 Patienten

Tab. 5 Lokalisation des Primärtumors

3.4 Aufgetretene Nebenwirkungen bei der Durchführung der antineoplastischen Chemotherapie

Es zeigte sich in vielen Fällen, daß bei Einsetzen einer Tumorremission die tumorbedingten Beschwerden deutlich gemindert oder sogar beseitigt werden konnten. Durch die Lokalisation des Tumors kam es zu Sprechschwierigkeiten, Schluckbeschwerden und gelegentlich sogar zu Atembehinderungen. Die Tumorremission führte in diesen Fällen zu einem gesteigerten Wohlbefinden und einer gesteigerten Lebensqualität. Bei wieder schmerzfrei werdendem Schluckakt war in einer Reihe von Fällen wieder eine Gewichtszunahme möglich. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren insgesamt, abgesehen von der Neurotoxizität von Vincristin, tolerabel. Nur eine Behandlung mußte wegen einer ausgeprägten Schleimhauttoxizität gänzlich abgebrochen werden. Die Toxizität

der übrigen eingesetzten Zytostatika war ansonsten über-
raschend gering. Erhöhung des Serumkreatinins sowie die
Myelosuppression waren geringgradig und vorübergehend; sie
gaben in keinem Fall Anlaß zum Abbruch der Chemotherapie.
Die Gesamtdosis der Zytostatika mußte in einem Fall bei
einem Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand in
allen drei Zyklen auf 75% der errechneten Dosis reduziert
werden. Brechreiz und Erbrechen am Tag der Cisplatin-Infu-
sion sowie auch abgeschwächt an den darauffolgenden Tagen
traten relativ häufig auf und waren oft unangenehm.
Die aufgetretenen Nebenwirkungen ergeben sich aus der fol-
genden Tabelle 6:

Hb-Abfall > 2g/100ml	11 Patienten
Leukopenie	5 Patienten
Thrombopenie	3 Patienten
Kreatininanstieg (bis 2,1mg/dl)	2 Patienten
Innenohrschädigung	1 Patient
gastrointestinale Beschwerden	11 Patienten
Schleimhautschäden	6 Patienten
Fieber über 38° C	8 Patienten
Neuropathie	4 Patienten

Tab. 6 Aufgetretene Nebenwirkungen bei der Chemotherapie

3.5 Remissionsgrad nach primärer Chemotherapie

Seit Dezember 1980 wurden 26 Patienten mit inoperablen
Plattenepithelkarzinomen ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$) des Hypopharynx (n=6),
der Mundhöhle (n=5) sowie des Oropharynx (Tonsille n=8,
Zungengrund n=5, Gaumen n=2) einer primär antineoplastischen
Chemotherapie nach den in der Tabelle 2 angegebenen Schema-
ta behandelt.

Einmal mußte die Therapie wegen toxischer Nebenwirkungen abgebrochen werden, eine Patientin verstarb während der Therapie an einem cerebralen Insult und ein Patient verweigerte jede weitere Therapie nach Abschluß des ersten Zytostatikastoßes. Ein zytostatikabedingter Todesfall war nicht zu beklagen.

Nach Abschluß der Chemotherapie erfolgten die Palpation und die endoskopischen Untersuchungen. Es ergaben sich gelegentlich Schwierigkeiten, den Befund aufgrund der Inspektion und Palpation richtig einzuordnen, insbesondere wenn das ursprüngliche Tumorgebiet schwielig verhärtet und vernarbt war. Es wurden daher teilweise computertomographische Untersuchungen durchgeführt. In jedem Fall erfolgte eine endoskopische Untersuchung mit tiefen Probeexzisionen. Eine komplette Remission wurde nur dann angenommen, wenn auch histologisch kein Plattenepithelkarzinom mehr nachweisbar war.

Es konnten nach Abschluß der Chemotherapie endoskopisch die Befunde von 23 Patienten erhoben und ausgewertet werden. Die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation veranschaulicht die Tabelle 7a. Durch die primär antineoplastische Chemotherapie konnte in vier Fällen (17%) eine komplette Remission erzielt werden. Es handelt sich hier um je zwei Tumoren aus dem Tonsillenbereich sowie aus dem Bereich des Zungengrundes. Im Bereich der Mundhöhle sowie des Hypopharynx konnten keine kompletten Remissionen erzielt werden. Partielle Remissionen (Tumorrückbildung um über 50%) konnten in neun Fällen (39%) festgestellt werden. Faßt man die kompletten Remissionen mit den partiellen Remissionen zusammen, so fallen in diese Kategorie 13 Patienten, was einer Ansprechrate von 56% entspricht. Aufschlußreich ist auch, daß von den übrigen zehn Patienten nur einer eine Progression aufwies, zwei zeigten keine Tumorveränderung, die anderen sieben zeigten ohne Zweifel Tumorrückbildungen.

Der klinische Eindruck, daß ein Plattenepithelkarzinom eine um so eindrucksvollere Remission zeigt, je differenzierter es in seinem histologischen Aufbau ist, wird durch die Tabelle 7b verdeutlicht. In dieser Tabelle ist der Remissionsgrad nach histologischer Klassifizierung (deutlich verhornend, mäßig verhornend, nicht verhornend) aufgeschlüsselt.

Tumorlokalisation	CR	PR	MR	NC	Progression
Hypopharynx	-	3	2	1	-
Mundhöhle	-	1	2	-	1
Tonsille	2	4	1	1	-
Zungengrund	2	1	-	-	-
Gaumen	-	-	2	-	-
Gesamt (n=23)	4 (17%)	9 (39%)	7 (31%)	2 (9%)	1 (4%)

Tab. 7a Remissionsgrad nach primärer Chemotherapie

Differenzierungsgrad	CR	PR	MR	NC	Progression
deutlich verhornend	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	- (0%)	- (0%)
mäßig verhornend	2 (18%)	4 (36%)	3 (27%)	1 (9%)	1 (9%)
nicht verhornend	1 (13%)	3 (37%)	3 (37%)	1 (13%)	- (0%)

Tab. 7b Abhängigkeit des Remissionsgrades vom Differenzierungsgrad des Plattenepithelkarzinoms (n=23)

3.6 Ergebnisse der Tumorchirurgie chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, ist das Ziel des primären Einsatzes der Zytostatika die Vernichtung des Tumors (complete remission) oder eine erhebliche Tumorreduktion (partial remission), die einen zunächst inoperablen Tumor in das Stadium der Operabilität überführt. Ist es durch die Chemotherapie zu einer histologisch kontrollierten kompletten Remission gekommen, so ist ein operatives Vorgehen nicht mehr erforderlich, die Region des ursprünglichen Primärtumors sowie die regionären Lymphabflußgebiete können strahlentherapeutisch angegangen werden. Für ein operatives Vorgehen kamen Tumoren in Betracht, bei denen

eine partielle Remission des Tumors stattgefunden hat und die Operabilität des Tumors nun möglich wurde. War Operabilität vom Allgemeinzustand des Patienten her nicht gegeben, so wurde der Patient der Strahlenbehandlung zugeführt. Wie Tabelle 8 zeigt, konnte in vier Fällen der Primärtumor nach der Chemotherapie exstirpiert und die Neck dissection angeschlossen werden. In einem weiteren Fall wurde lediglich die Neck dissection durchgeführt und der Primärtumor der Strahlentherapie zugeführt. Drei Patienten lehnten ein operatives Vorgehen ab, sie wurden der Strahlentherapie zugeführt.

Chemotherapie-Schema	Operation von Primärtumor + Neck dissection	Neck dissection ohne Operation des Primärtumors
MTX + Vindesine	1 Patient	-
MTX,B,DDP-Schema	1 Patient	1 Patient
CABO-Schema	2 Patienten	-

Tab. 8 Patienten, die einer Operation zugeführt werden konnten

Fünf der 23 Patienten (22%) konnten einer Operation zugeführt werden. Bei den operativen Eingriffen konnte der Primärtumor in drei von vier Fällen in toto exstirpiert werden, in zwei dieser drei Fälle bestand eine Lymphangiosis carcinomatosa. Beim vierten Fall konnte der Primärtumor nur palliativ verkleinert werden. Bei der jeweils durchgeführten Neck dissection konnten in drei Fällen keine Metastasen nachgewiesen werden.

Bei einem Patienten mit regionären Metastasen hatte sich durch die Chemotherapie der Primärtumor nur gering verkleinert,

während die regionär fixierten Metastasen beweglich und damit einer operativen Therapie (Neck dissection) zugänglich wurden. Primärtumor und regionärer Lymphabfluß wurden anschließend nachbestrahlt.

Der postoperative Verlauf war bei sämtlichen Patienten komplikationslos. Eine verzögerte Wundheilung zeigte sich in keinem Fall. Alle operierten Patienten konnten auch nachbestrahlt werden.

3.7 Remissionen nach der Strahlentherapie

Bei allen 23 Patienten, bei denen die primäre Chemotherapie zu Ende geführt wurde, wurde ggf. nach zwischen-geschalteter Operation, die Strahlentherapie durchgeführt. Die Ergebnisse nach Abschluß der Strahlentherapie zeigt die folgende Tabelle 9.

Tumorlokalisation	CR	PR	MR	NC	Progression
Hypopharynx	1	2	2	1	-
Mundhöhle	1	1	1	1	-
Tonsille	4	2	2	-	-
Zungengrund	2	1	-	-	-
Gaumen	-	-	2	-	-
Gesamt (n=23)	8 (35%)	6 (26%)	7 (30%)	2 (9%)	-

Tab. 9 Remissionsgrad nach abschließender Strahlentherapie

Die Beurteilung des Bestrahlungserfolges unmittelbar nach Bestrahlungsende war häufig durch Oedem und eine Schleimhautentzündung erschwert, so daß die endgültige Beurteilung des Bestrahlungserfolges vier bis sechs Wochen nach Therapieende endoskopisch mit Probeexzision erfolgte.

Durch die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung nahm die Zahl der kompletten Remissionen auf 8 (35%) zu, die Zahl der partiellen Remissionen betrug insgesamt 6 (26%). Die Ansprechrate betrug somit 61%. Bei zwei Patienten konnte durch die Strahlentherapie keine Tumorrückbildung erzielt werden. Diese beiden Patienten verstarben relativ rasch (vier Monate nach Therapiebeginn). Bei 15 Patienten (PR, MR, NC) war auch durch die Strahlentherapie eine vollständige Ausheilung des Tumorgeschehens nicht möglich.

Bei einem Patienten kam es zu Beginn der Strahlentherapie supraclaviculär zum Aufschießen von Hautmetastasen, die sich während der Strahlentherapie vollständig zurückbildeten.

Komplikationen während der Strahlentherapie, die auf die zuvor durchgeführte Chemotherapie oder Operation hätten zurückgeführt werden können, traten nicht auf.

3.8 Überlebenszeiten

Die abschließende Auswertung und Nachuntersuchung der Überlebenden erfolgte in der letzten September-Woche 1984. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten auch den letzten Therapieschritt, nämlich die Strahlentherapie, abgeschlossen. 15 der 23 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben. Die Überlebenszeiten betrugen 4, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 12, 13, 14, 15, 15 und 16 Monate.

Die Beobachtungszeiten der bis Studienende Überlebenden (Zeiten mit ⁺ markiert) betrugen: 7⁺, 12⁺, 12⁺, 21⁺, 24⁺, 30⁺, 33⁺ und 38⁺ Monate.

Die geschätzte mediane Überlebensdauer wurde nach der Methode nach Kaplan-Meier (1, 21, 47) berechnet (Abb. 3).

Überlebens-
wahrscheinlichkeit

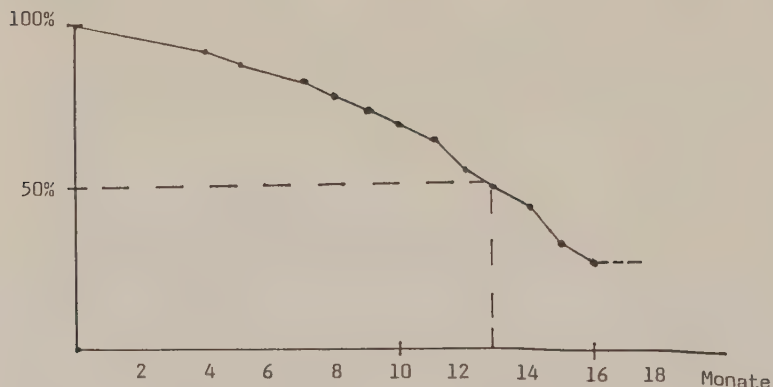


Abb. 3 Geschätzte mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier

Die geschätzte mediane Überlebensdauer, berechnet nach der Methode nach Kaplan-Meier, beträgt knapp 13 Monate.

3.9 Auswertung der zum Studienende Überlebenden

Zum Zeitpunkt der Auswertung dieser multidisziplinären Studie im September 1984 lebten noch acht der 23 therapierten Patienten. Bei den 8 Überlebenden Patienten war von Interesse nicht nur die Lage des Primärtumors. Wir untersuchten dazu, das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie, ob ein operativer Eingriff durchgeführt wurde, wie das Ansprechen auf die Radiotherapie aussah und ob Rezidive während der Beobachtungszeit ein erneutes therapeutisches Vorgehen verlangten.

Rezidivfrei waren zum Zeitpunkt der Auswertung sieben Patienten, ein Patient war nicht tumorfrei (Tab. 10).

Es überlebten ein Patient mit einem T_2 -Tumor, vier Patienten mit einem T_3 -Tumor und drei Patienten mit einem T_4 -Tumor.

Nr.	Patient M ⁺	Primärtumor	Stadium	Chemotherapie	Remission Op	nach RT	Rezidiv	
1	F. K.	38 ⁺ Zungengrund- karzinom	T ₂ N ₁ M ₀	MTX,B,DDP	CR	nein	CR	nein
2	K. A.	33 ⁺ Tonsillen- karzinom	T ₃ N ₁ M ₀	CABO-Schema	CR	nein	CR	ja
3	J. H.	30 ⁺ Tonsillen- karzinom	T ₃ N ₀ M ₀	MTX,B,DDP	CR	nein	CR	nein
4	S. J.	24 ⁺ Tonsillen- karzinom	T ₃ N ₃ M ₀	CABO-Schema	PR	ja	CR	ja
5	K. A.	21 ⁺ Tonsillen- karzinom	T ₄ N ₁ M ₀	CABO-Schema	PR	ja	CR	nein
6	G. G.	12 ⁺ Mundboden- karzinom	T ₃ N ₀ M ₀	MTX,B,DDP	PR	nein	CR	nein
7	W. H.	12 ⁺ Hypopharynx- karzinom	T ₄ N ₁ M ₀	MTX,B,DDP	PR	nein	CR	nein
8	B. R.	7 ⁺ Mundboden- karzinom	T ₄ N ₀ M ₀	MTX,B,DDP	MR	nein	MR	-

Tab. 10 Bei Studienende überlebende Patienten

Bemerkenswert ist, daß unter den acht in der Tabelle 10 aufgeführten Patienten nur ein Patient mit einem Lymphknotenstatus N₃ aufgeführt ist.

Von den Patienten mit einer kompletten Remission nach primärer Chemotherapie (4/23=17%) ist im Beobachtungszeitraum nur ein Patient mit Zungengrundkarzinom (T₃N₀M₀) 15 Monate nach Therapiebeginn bei histologisch unauffälligem Befund im Bereich des Zungengrundes sowie bei Fehlen von Halsmetastasen an einer multiplen Lungenmetastasierung verstorben.

3.10 Ergebnisse der Tumor-Nachsorge

Konnte durch die abschließende Strahlentherapie keine komplette Remission erzielt werden, so wurde in der Regel eine Strahlenaufsättigung um 20 Gy durchgeführt. Durch dieses Vorgehen konnte allerdings in keinem Fall eine Tumorfreiheit erzielt werden.

Patienten mit klinischen Vollremissionen wurden vom HNO-Arzt in sechswöchigen Abständen, vom Internisten und Radiologen in vierteljährigen Abständen kontrolliert.

Bei einem Patienten mit kompletter Remission kam es acht Monate nach Abschluß der Strahlentherapie bei nicht operiertem Tonsillenkarzinom (Nr. 2 aus der Tabelle 10) zu einem Tumorrezidiv im Mundbodenbereich. Es erfolgte eine Therapie mit Gold seeds 50 mCi. Histologische Kontrolluntersuchungen waren vier Wochen später durchgeführt, wieder negativ.

Bei einer weiteren Patientin (Nr. 4 aus Tab. 10) zeigte sich trotz radikaler Neck dissection und 50 Gy Herddosis vier Monate nach Abschluß der Strahlentherapie eine 1,5x3 cm große Metastase in der Supraclavicularregion. Die Metastase wurde operativ entfernt, die Supraclavicularregion wurde mit 10 MeV Photonen am Linearbeschleuniger bis 30 Gy von dorsal nachbestrahlt. Seither ist die Patientin rezidivfrei.

4 DISKUSSION

Durch den primären Einsatz der zytostatischen Therapie bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx wird eine kausale Tumorthherapie angestrebt. Es erfolgt ein Einbau in ein multidisziplinäres Therapiekonzept. Diese fortgeschrittenen Tumoren werden also vor einem operativen Vorgehen und einer Strahlentherapie einer antineoplastischen Chemotherapie zugeführt, um die schlechte Prognose dieser Patienten hinsichtlich krankheitsfreien Überlebens eventuell zu verbessern. Antineoplastische Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie stellen nach Weidauer (52) ein therapeutisches Konzept dar, in dem jede Therapieform die andere im Sinne eines Adjuvans ergänzt.

Bei den Zytostatika werden bessere Ergebnisse durch eine Kombination von Einzelsubstanzen, insbesondere mit Cisplatin, erwartet.

Unsere Ergebnisse lassen die Wirksamkeit der eingesetzten Zytostatikakombinationen als primäre Therapie bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx vermuten. Therapievergleiche bei unterschiedlichem Krankengut, unterschiedlichen Medikamenten und abweichender Dosierung sind nur mit Vorbehalt möglich. Trotz aller dieser Bedenken wird versucht, die Ergebnisse dieses Protokolls mit einigen in der Tabelle 11 ausgewerteten Literaturmitteilungen zu vergleichen.

Die in unserem Patientenkollektiv erzielten kompletten Remissionen (CR) nach primärer Chemotherapie betrugen 17%. Komplette Remissionen in vergleichbarer Größenordnung (15-22%) fanden Schmieder (39), Pennacchio (31), Rosenzweig (35), Randolph (34), Elias (8) und Brown (3). Nur 9% CR fand Vogl (49) bei ausschließlich Stadium IV-Patienten.

Autor	Lit.	Jahr	Zytostatika	n	CR
Singer, Weidauer	(46)	1984	MTX, B, VCR	242	12%, 27%, 31%
Rosencweig	(35)	1984	CABO-Schema	56	18%
Schuller	(43)	1983	CABO-Schema	53	28%
Schmieder	(39)	1984	B, DDP	27	15%
Pennacchio	(31)	1982	B, DDP	41	17%
Randolph	(34)	1978	B, DDP	21	19%
Vogl	(49)	1982	MTX, B, DDP	22	9%
Elias	(8)	1979	MTX, B, DDP	22	18%
Brown	(3)	1980	VLB, B, DDP	23	22%

Tab. 11 Vergleich von Ergebnissen nach primärer Chemo-
therapie bei unbehandelten Kopf-Hals-Tumoren

Die größte Erfahrung mit der primär antineoplastischen Chemotherapie im deutschen Sprachraum hat die Heidelberger Arbeitsgruppe um Weidauer-Singer (46, 50, 51, 52) mit derzeit 242 ausgewerteten Patienten (46). Sie gibt die kompletten Remissionen bei Mundhöhlenkarzinomen mit 31%, bei Oropharynxkarzinomen mit 27% und bei Hypopharynxkarzinomen mit 12% an. Allerdings stützt sich diese Arbeitsgruppe bei der Tumorklassifizierung auf die TNM-Richtlinien der UICC von 1976 und beinhaltet nur T₂- und T₃-Tumoren. Daß es bei Hypopharynxkarzinomen durch die primäre zytostatische Therapie seltener zu kompletten Remissionen als bei Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinomen kommt, deckt sich auch mit unseren eigenen Erfahrungen.

Die bei unserem Patientenkollektiv angewandte Chemotherapie zeigte abgesehen von einem Fall einer ausgeprägten Schleimhauttoxizität, die zum Abbruch der Therapie zwang, tolerable Nebenwirkungen. Die auf die Cisplatin-Gabe zurückgeführte hohe Ototoxizität, die von einer Reihe von Untersuchern festgestellt wurde (Zusammenstellung bei 30), war bei unseren Patienten nicht auffällig. Ein chemotherapiebedingter Todesfall war nicht zu beklagen. Die Chemotherapie konnte in allen Fällen zeitgerecht durchgeführt werden. Die Patienten-Compliance war hinsichtlich der Chemotherapie gut. Durch die Chemotherapie konnte in einigen Fällen Operabilität erzielt werden, in drei Fällen verweigerten uneinsichtige, vielfach alkoholabhängige Patienten nach eingetretener Remission und damit weitgehender Beschwerdefreiheit eine notwendige Radikaloperation. Ob die in diesen Fällen durchgeführte definitive Strahlentherapie einem operativen Vorgehen mit nachfolgender Strahlentherapie gleichwertig ist, bleibt offen.

Die kompletten Remissionen nach primärer Chemotherapie mit nachfolgender Strahlentherapie betrugen in unserer Studie 35%. Randolph (34) gab nach der abschließenden Strahlentherapie die kompletten Remissionen mit 38% an. Glick (10) erzielte CR in 48% der Fälle, Schmieder (39) in 44% der Fälle. Pennacchio (31) gab nach Abschluß der multidisziplinären Therapie die kompletten Remissionen mit 73% an. Der von Pennacchio angegebene Remissionswert von 73% ist zweifellos sehr hoch. Doch muß dabei berücksichtigt werden, daß in dieser Studie nahezu die Hälfte der Tumoren dem T₂- und dem T₃-Stadium zuzurechnen waren und auch Tumoren anderer Organe (u. a. Larynx) einbezogen wurden, während unser Patientengut sich ausschließlich auf Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx beschränkte und der Anteil der T₄-Tumoren vergleichsweise hoch war.

Die mediane Überlebenszeit, berechnet nach Kaplan-Meier (21) betrug in unserer Studie knapp 13 Monate. Bei der vorliegenden Patientenzahl erscheint eine Aufschlüsselung in Tumorregionen nicht zweckmäßig. Weidauer (51) fand eine mediane Überlebensdauer von 21 Monaten bei Mundhöhlenkarzinomen, bei Oropharynxkarzinomen von 11 Monaten und bei Hypopharynxkarzinomen von 10 Monaten. Hierzu wäre zu bemerken, daß Weidauer stets auf eine bessere chemotherapeutische Ansprechbarkeit der differenzierten Plattenepithelkarzinome hinweist. Eine statistische Signifikanz hinsichtlich einer verlängerten Überlebenszeit von Patienten mit differenzierten Tumoren gegenüber undifferenzierten konnte bisher nicht errechnet werden (46).

Die Ergebnisse der Kombinationstherapie (Chemotherapie mit nachfolgender Operation und Strahlentherapie) müssen mit den Ergebnissen der alleinigen Strahlentherapie aus der Literatur verglichen werden, da eigene Zahlen aus dem Elisabeth-Krankenhaus Straubing hierzu nicht vorliegen. Petrovich (32) fand eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten bei der Kombinationstherapie gegenüber 5,6 Monaten bei alleiniger Strahlentherapie. Pennacchio (31) fand bei alleiniger Strahlentherapie eine mittlere Überlebenszeit von 4,5 Monaten, während die mittlere Überlebenszeit bei der Kombinationstherapie über 20 Monate betrug. Größere randomisierte Studien fehlen derzeit aber, die den Stellenwert der primär antineoplastischen Chemotherapie zusammen mit Operation und Bestrahlung im Vergleich zu ausschließlich bestrahlten Patienten wiedergeben.

Insbesondere führen N₃-Stadien sowohl durch die Chemotherapie als auch durch die Strahlentherapie nur in wenigen Fällen zu kompletten Remissionen. Diese eigenen Erfahrungen, daß die zytostatische Therapie eher den Primärtumor als die regionären Metastasen beeinflußt, deckt sich mit den Angaben aus der Literatur (42, 51) und entspricht auch den Ergebnissen mit alleiniger Radiotherapie (36).

Nach dem Stand der bisherigen Veröffentlichungen und den eigenen Erfahrungen scheint bei vorsichtiger Deutung der Einsatz der primär antineoplastischen Chemotherapie bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx sinnvoll und gerechtfertigt. Es darf jedoch auf die nachfolgende Therapie (Operation und Strahlentherapie) nicht verzichtet werden, sonst kommt es kurze Zeit nach Absetzen der medikamentösen Therapie zu einem erneuten Tumorstadium. Aussagen über den endgültigen Wert der primären Zytostatikatherapie können jedoch noch nicht gemacht werden. Patienten, die durch die Zytostatikatherapie nur eine Teilremission erreichten, wurden entweder operiert oder der Strahlentherapie zugeführt, wodurch sich in vereinzelten Fällen eine Vollremission erzielen ließ.

Operation und Strahlentherapie setzten als die zwei klassischen Säulen der Malignomtherapie im Kopf-Hals-Bereich schon immer eine enge funktions- und leistungsfähige Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen voraus. Die antineoplastische Chemotherapie will in ihrem Stellenwert nicht als Alternative zur Operations- oder Bestrahlungstherapie, sondern als Primärschritt einer angestrebten Kurativtherapie mit nachfolgender Operation und Radiotherapie verstanden sein (Weidauer, 51).

Eine bessere Beurteilung des Einbaus der Chemotherapie in ein multidisziplinäres Schema erfordert die Auswertung eines größeren Patientenkollektivs und eine längere Beobachtungsdauer zur statistischen Auswertung von 5-Jahres-Überlebensraten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Eine multidisziplinäre Therapiestudie mit primärer Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie wurde angelegt. Von Dezember 1980 bis Mai 1984 konnten 26 Patienten mit primär inoperablen Tumoren in die Studie aufgenommen werden. Voraussetzung für die Aufnahme war ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx oder des Hypopharynx, das nach strenger Klassifizierung aufgrund des Lokalbefundes als inoperabel eingestuft wurde. 7 Patienten waren dem klinischen Stadium III und 19 Patienten dem klinischen Stadium IV zuzuordnen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 51,3 Jahre. 23 Patienten waren männlich, 3 weiblich.

2. 20 Patienten erhielten eine primäre Chemotherapie mit Methotrexat, Bleomycin und Cisplatin, 5 Patienten zusätzlich zu dieser Kombination Vincristin. 1 Patient erhielt Methotrexat und Vindesine. Dieses Schema wurde zugunsten cisplatinhaltiger Kombinationen nicht häufiger eingesetzt. Bei einem Patienten mußte die Chemotherapie wegen ausgeprägter Schleimhauttoxizität abgebrochen werden. Ein Todesfall durch die Chemotherapie trat nicht auf. Die tolerablen Nebenwirkungen waren insbesondere gastrointestinale Beschwerden, Hb-Abfall, Fieber und Schleimhautschädigungen.

3. 23 Patienten konnten hinsichtlich des Therapieerfolges ausgewertet werden. Nach in der Regel drei Zytostatikazyklen konnten 4 histologisch verifizierte komplette Remissionen (17%) sowie 9 partielle Remissionen (39%) festgestellt werden. 5 Patienten wurden nach Abschluß der Chemotherapie radikal operiert, wobei in vier Fällen der Primärtumor operativ entfernt wurde. Bei einem Patienten wurde wegen weiterhin bestehender Inoperabilität des Primärtumors nur die Neck dissection durchgeführt.

4. Alle 23 in der Studie verbliebenen Patienten konnten nach einer Strahlentherapie unter Einschluß der ursprünglichen Tumorgrenzen sowie der regionären Lymphabflußgebiete von 55 - 75 Gy nachuntersucht werden. Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie waren durch die vorausgegangene Chemotherapie nicht größer. In unserem Patientenkollektiv fanden sich nach Abschluß der Strahlentherapie 35% komplette Remissionen sowie 26% partielle Remissionen.

5. Die mediane Überlebenszeit betrug knapp 13 Monate. Patienten, die bereits nach der Chemotherapie in eine komplette oder partielle Remission kamen, hatten eine höhere Lebenserwartung. Bei Abschluß der Studie im September 1984 lebten noch acht Patienten, sieben davon in kompletter Remission. Die längsten Überlebenszeiten sind 21⁺, 24⁺, 30⁺, 33⁺ und 38⁺ Monate.

6. Die Ansprechraten nach Durchführung der Chemotherapie sowie die Ansprechraten nach Durchführung der Kombinations-therapie (Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie) wurden mit Werten aus der Literatur verglichen. Ebenso wurde die in dieser Studie errechnete mediane Überlebenszeit von knapp 13 Monaten mit anderen Literaturstellen verglichen.

7. Durch Operation und Strahlentherapie konnte die Zahl der durch Chemotherapie erreichten Remissionen gesteigert werden.

8. Ein zu großer Optimismus ist unangebracht, insbesondere im Stadium IV bei fixierten Lymphknotenmetastasen. Randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Beobachtungszeit sind erforderlich, um den Stellenwert einer primären antineoplastischen Chemotherapie zusammen mit Operation und Bestrahlung im Vergleich zu ausschließlich bestrahlten Patienten beurteilen zu können.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Berchtold, W.:
Klinische Studien: Berechnen und Vergleichen
von Überlebenskurven.
Schweiz.med.Wschr.111,128-133 (1981)
- 2 Boenninghaus, H.G.:
Die Behandlung des Larynx- und Hypopharynx-
karzinoms.
Med.Welt17(N.F.) 1881 (1966)
- 3 Brown, A.W., J.Blom, W.M.Butler, G.Garcia-Guerrero, M.F.
Richardson, and R.L.Henderson:
Combination Chemotherapy with Vinblastine,
Bleomycin, and Cis-Diamminedichloroplatinum (II)
in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
Cancer45:2830-2835 (1980)
- 4 Bruntsch, U., H.Kappauf, W.M.Gallmeier, J.Theissing:
Adjuvante präoperative Chemotherapie bei Plat-
tenepithelkarzinom im Hals-Nasen-Ohren-Bereich.
Dtsch.med.Wschr.106,451-452 (1981)
- 5 Bruntsch, U.H.Kappauf, J.Theissing, W.M.Gallmeier:
Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich: Chemo-
therapie.
Münch.med.Wschr.124,209-212 (1982)
- 6 Caradonna, R., W.Paladine, J.C.Ruckdeschel, J.C.Goldstein,
J.E.Olson, J.W.Jaski, S.A.Sivers, S.Hillinger, and
J.Horton:
Methotrexate, Bleomycin, and High-Dose cis-Di-
chlorodiammineplatinum(II) in the Treatment of
Advanced Epidermoid Carcinoma of the Head and
Neck.
CancerTreatmentReportsVol.63,No.3,489-491(1979)

- 7 Eilber, F.R., D.L. Morton:
Adjuvant Chemoimmunotherapy in Advanced Lesions
of the Head and Neck.
Am.J.Roentgenol.Rad.Ther.Nucl.Med.126,1082-1087
(1976)
- 8 Elias, E.G., P.B.Chretien, E.Monnard, T.Khan, W.H.Bouchelle,
P.H.Wiernik, S.D.Lipson, K.R.Hande, and T.Zentai:
Chemotherapy Prior to Local Therapy in Advanced
Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Cancer 43:1025-1031 (1979)
- 9 Grose, W.E., D.E.Lehane, D.O.Dixon, W.S.Fletcher, and W.J.
Stuckey:
Comparison of Methotrexate and Cisplatin for
Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma
of the Head and Neck Region: A Southwest Onco-
logy Group Study.
CancerTreatRep 69:577-581 (1985)
- 10 Glick, J.H., V.Marcial, M.Richter, and E.Velez-Garcia:
The Adjuvant Treatment of Inoperable Stage III
and IV Epidermoid Carcinoma of the Head and Neck
with Platinum and Bleomycin Infusions Prior to
Definitive Radiotherapy: An RTOG Pilot Study.
Cancer 46:1919-1924 (1980)
- 11 Hausmaninger, H., W.Gruber, J.Plewka, R.Salis-Samaden:
Ergebnisse eines multidisziplinären Behandlungs-
protokolls bei fortgeschrittenen Plattenepithel-
karzinomen im HNO-Bereich.
Laryng.Rhinol.Otol. 62, 431-435 (1983)
- 12 Herberhold, C.: Zytostatika in der Behandlung von Karzi-
nomen des Kopf- und Halsbereiches.
Therapiewoche 23 (1971) 1794-1803

- 13 Herrmann R., B.R.Kern, K.z.Winkel, N.Victor und A.Laufs:
Therapiestudien in der Onkologie: Empfehlungen
zu Randomisation und Aufklärung.
Deutsches Ärzteblatt 82 (1985) 1245-1246
- 14 Hong, W.K., S.M.Shapshay, R.Bhutani, M.L.Craft, A.Ucmakli,
K.T.Yamaguchi, C.W.Vaughan, and M.S.Strong:
Induction Chemotherapy in Advanced Squamous
Head and Neck Carcinoma with high-dose Cis-
Platinum and Bleomycin Infusion.
Cancer 44:19-25 (1979)
- 15 Hong, W.K., S.Schaefer, B.Issell, C.Cummings, D.Luedke,
R.Bromer, S.Fofonoff, J.D'Aoust, S.Shapshay, J.Welch,
E.Levin, M.Vincent, C.Vaughan, and S.Strong:
A Prospective Randomized Trial of Methotrexate
Versus Cisplatin in the Treatment of Recurrent
Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Cancer 52:206-210 (1983)
- 16 Jacobs, C., F.Meyers, C.Hendrickson, M.Kohler, and S.Carter:
A Randomized Phase III Study of Cisplatin With
or Without Methotrexate for Recurrent Squamous
Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Cancer 52:1563-1569 (1983)
- 17 Jahnke, V.: Erfahrungen mit dem neuen Zytostatikum Cis-
platin bei Plattenepithelcarcinomen im Kopf-
Halsbereich. HNO 28, 405-408 (1980)
- 18 Jakse, R., M.Lehnert, A.Scherlacher:
Palliative Chemotherapie rezidivierender Plat-
tenepithelkarzinome des HNO-Bereiches mit der
Kombination cis-Diamminodichloroplatinum(II)/
Adriamycin.
Laryng.Rhinol.Otol. 61 (1981) 524-528

- 19 Jesse, R.H., R.D. Lindberg:
Efficacy of combining radiation therapy with
surgical procedures in patients with cervical
metastases from squamous cancer of the oro-
pharynx and hypopharynx.
Cancer 35:1163-1166 (1975)
- 20 Kaplan, B.H., S.E. Vogl, D. Chiuten, R. Lanham, D. Wollner:
Chemotherapy of advanced cancer of the head
and neck with methotrexate, bleomycin and cis-
diamminedichloroplatinum in combination.
Proc. Amer. Soc. clin. Oncol. 20 (1979), C-386
- 21 Kaplan, E.L., and P. Meier:
Non-parametric estimation from incomplete
observations.
J. Am. Stat. Soc. 53:457-481 (1958)
- 22 Karnofsky, D.A.: Criteria of performance status. In:
Williams, W.J., E. Bautler, A.J. Ersler, R.W. Rundles,
Hematology, McGraw-Hill, New York, p. 4 (1972)
- 23 King, G.W., J.J. Halpin, R.E. Smith, F. Batley, and D.E. Schuller:
cis-Dichlorodiammineplatinum(II), Methotrexate,
Bleomycin, and Vincristine in Head and Neck Can-
cer: A Pilot Study.
Cancer Treat Rep 63:1735-1738 (1979)
- 24 Koch, U., H.J. Straehler-Pohl, B. Helpap, A. Frommhold:
Intraarterielle Chemotherapie bei Karzinomen
der oberen Speisewege (Erfahrungsbericht über
128 Patienten).
Laryng. Rhinol. Otol. 60 (1981) 71-76

- 25 Leone, L.A., T. Ohnuma:
Combined high dose MTX rescue, Bleomycin and
Cis-Platinum for untreated stage III and loca-
lized stage IV for advanced squamous carcinoma
of the head and neck.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 20 (1979) 374
- 26 Lieven, H.v., J. Lissner:
Zur Strahlentherapie des Hypopharynxkarzinoms.
Laryng.-Rhinol. 60 (1981) 278-280
- 27 Meyer, H.J., K. Terrahe, H. Haug:
Rekonstruktive Pharynxplastik mit frei trans-
plantierter Darmschleimhaut.
Vortrag Workshop Kombinationstherapie der Oro-
pharynx- und Hypopharynx-Karzinome, Bad Kis-
singen, 14. -16. 2. 1985
- 28 Mika, H.: Die Remission ausgedehnter Karzinome der Mund-
höhle und des Oropharynx unter intraarterieller
Polychemotherapie mit Vincristin, Methotrexat,
Bleomycin, Cisplatin (VMBP).
Laryng. Rhinol. Otol. 61 (1982) 520-523
- 29 Mika, H., M. Cataldo: Intraarterielle Zytostatikatherapie im
Kopf-Halsbereich: Operative und zytostatika-
bedingte Komplikationen und Nebenwirkungen.
Laryng.-Rhinol. 60 (1981) 407-410
- 30 Moroso, M.J., and R.L. Blair:
A review of cis-platinum ototoxicity.
The Jnrl. of Otolaryngology 12, 365-369 (1983)

- 31 Pennacchio, J.L., W.K. Hong, S. Shapshay, T. Gillis, C. Vaughan, R. Bhutani, A. Ucmakli, E.E. Katz, R. Bromer, B. Willet, and S.M. Strong:
Combination of Cis-platinum and Bleomycin Prior to Surgery and/or Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone for the Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Cancer 50:2795-2801 (1982)
- 32 Petrovich, Z., J. Block, H. Kuisk, R. Mackintosh, D. Casciato, L. Jose, and R. Barton:
A Randomized Comparison of Radiotherapy with a Radiotherapy-Chemotherapy Combination in Stage IV Carcinoma of the Head and Neck.
Cancer 47:2259-2264 (1981)
- 33 Price, L.A., B.T. Hill: Safe and Effective Combination Chemotherapy for Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck.
The Journal of Laryng. and Otology 94 (1980) 89-90
- 34 Randolph, V.L., A. Vallejo, R.H. Spiro, J. Shah, E.W. Strong, A.G. Huvo, and R.E. Wittes: Combination Therapy of Advanced Head and Neck Cancer.
Cancer 41:460-467 (1978)
- 35 Rosencweig, M., P. Dodion, U. Brunsch, W. Gallmeier, M. Clavel, B. Gignoux, H.C. Funes, F. Cavalli, A. Kirkpatrick, O. Dalesio, and M.v. Rijmenant:
Combination Chemotherapy With Cisplatin, Methotrexate, Bleomycin, and Vincristine (CABO) in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Cancer 54:1499-1503 (1984)
- 36 Sack, H.: Zur Strahlentherapie der Oropharynxkarzinome.
HNO 30:14-17 (1982)

- 37 Scheel, J.v.: Zur Methodik der intraarteriellen Chemotherapie maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Laryng.-Rhinol. 60:275-277 (1981)
- 38 Scherlacher, A., R. Jakse, M. Lehnert:
Therapie rezidivierender Plattenepithelkarzinome (rPECHN) im HNO-Bereich mit einem sequentiellen Methotrexat-(MTX)/5-Fluorouracil(5-Fu)-Protokoll. Laryng.-Rhinol. 64:58-61 (1985)
- 39 Schmieder, A., H. Jacobs, H. Maurer und H. Pfeifer:
Chemotherapie mit Cisplatin-Bleomycin und nachfolgende Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Klin. Wochenschr. 62:35-42 (1984)
- 40 Schmitt, G., E. Scherer: Vorläufige Ergebnisse der Pilotphase der Neutronentherapie in Essen. Strahlentherapie 155:733 (1979)
- 41 Schmitt, G., S. J. Arnott, J. Battermann, W. Duncan, U. Schulz, E. Scherer: Preliminary results of a randomised trial of photon and neutron irradiation in tumors of the oral cavity and oropharynx. Verh. dtsh. Krebs-Ges. 4 (1983) 384
- 42 Schröder, M., H. W. v. Heyden: Stellenwert der Chemotherapie bei Plattenepithelcarcinomen im Kopf-Halsbereich. HNO 29:225-239 (1981)
- 43 Schuller, D. E., H. E. Wilson, R. E. Smith, F. Batley, A. D. James: Preoperative Reductive Chemotherapy for Locally Advanced Carcinoma of the Oral Cavity, Oropharynx, and Hypopharynx. Cancer 51:15-19 (1983)

- 44 Schwab, W.: Praxis der Krebsbehandlung in der Oto-Rhino-Laryngologie.
HNO:18-24 (1982)
- 45 Schwab, W., St. Feuerbach, L. Schmid, H. Langhammer, K. J. Schmeisser, R. Bauer, N. Rupp, H. W. Pabst, A. Breit, H. Lindner, U. Fink, W. E. Berdel:
Kopf-Hals-Karzinome. Was gibt es Neues in der Klinischen Onkologie für den praktizierenden Hals-Nasen-Ohren-Arzt?
Laryng. Rhinol. Otol. 61:417-437 (1982)
- 46 Singer, R., H. Weidauer, L. Edler und H. Osswald:
Langzeitergebnisse bei der Therapie fortgeschrittener Mundschleimhautkarzinome mit Vincristin, Methotrexat, Bleomycin und Nukleosid-Rescue.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 8, 264-270 (1984)
- 47 UICC: TNM-Klassifikation der malignen Tumoren.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1979)
- 48 Vogl, S. E., B. H. Kaplan: Chemotherapy of Advanced Head and Neck Cancer With Methotrexate, Bleomycin, and Cis-diamminedichloroplatinum II in an Effective Outpatient Schedule.
Cancer 44:26-31 (1979)
- 49 Vogl, S. E., H. Lerner, B. H. Kaplan, C. Coughlin, B. McCormick, F. Camacho, and J. Cinberg:
Failure of Effective Initial Chemotherapy to Modify the Course of Stage IV (M0) Squamous Cancer of the Head and Neck.
Cancer 50:840-844 (1982)

- 50 Weidauer, H., R. Singer: Besonderheiten der Chemotherapie von Rezidiven und weit fortgeschrittenen Tumoren des Oropharynx.
Verh. Dtsch. KrebsGes. 4, 397-404 (1983)
- 51 Weidauer, H., R. Singer: Ergebnisse einer primären antineoplastischen Chemotherapie bei fortgeschrittenen verhornenden Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.
Laryng.-Rhinol. 60:151-161 (1981)
- 52 Weidauer, H.: Stand und Stellenwert antineoplastischer Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren.
Arch Otorhinolaryngol Suppl, 118-145 (1983)
53. Wheeler, R. H., R. B. Natale, S. G. Roshon, and S. R. Baker:
A Phase I-II Trial of Cisplatin and Dichloromethotrexate in Squamous Cell Cancer of the Head and Neck.
Journal of Clinical Oncology, Vol. 2, No 7, 831-835 (1984)
- 54 WHO: Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: WHO (1979)
- 55 Wittes, R., K. Heller, V. Randolph, J. Howard, A. Vallejo, H. Farr, C. Harrold, F. Gerold, J. Shah, R. Spiro, and E. Strong:
cis-Dichlorodiammineplatinum(II)-Based Chemotherapy as Initial Treatment of Advanced Head and Neck Cancer.
Cancer Treat Rep 63:1533-1538 (1979)
- 56 Zielke-Temme, B. C., K. R. Stevens, E. C. Everts, H. S. Moseley, K. M. Ireland:
Combined Intraarterial Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery for Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. Cancer 45:1527-1532 (1980)

Lebenslauf

Ich bin als ältester Sohn des Gärtnermeisters Michael Rohrmeier und seiner Ehefrau Marie, geb. Hertlein, am 8. Dezember 1951 in Straubing geboren. Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Grundschule St. Peter in Straubing, anschließend war ich neun Jahre lang am Ludwigsgymnasium in Straubing, an dem ich im Juni 1971 das Abitur ablegte. Von November 1971 bis zum Frühjahr 1978 studierte ich Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Von Juni 1978 bis 31. August 1979 war ich als Truppenarzt bei der Bundeswehr in Ingolstadt tätig. Anschließend arbeitete ich bis 31. 12. 1979 als Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus in Eggenfelden. Von Januar 1980 bis zum Dezember 1980 war ich als Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm in Günzburg tätig. Vom 1. 1. 1981 bis zum 31. 7. 1985 war ich als Assistenzarzt an der HNO-Klinik des Elisabeth-Krankenhauses in Straubing beschäftigt. Am 12. 6. 1985 erhielt ich die Anerkennung als Hals-Nasen-Ohrenarzt.

Seit 9. 10. 1981 bin ich mit der Dipl.-Sozialpädagogin (FH) Helga Scheibel aus Kaufbeuren verheiratet. Wir haben zusammen einen Sohn Christian, der am 14. 8. 1982 geboren wurde.

